



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 039 733** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) Int. Cl.<sup>6</sup> **C 07 C 233/18, 233/70,**  
**233/73, 311/17, A 61 K 31/15, 31/18**

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 5057522/04, 04.08.1992

(46) Date of publication: 20.07.1995

(71) Applicant:  
Vserossijskij nauchnyj tsentr po  
bezopasnosti biologicheski aktivnykh veshchestv

(72) Inventor: Skachilova S.Ja.,  
Azizov R.G., Zueva Eh.F., Burov  
Ju.V., Merkulova T.I.

(73) Proprietor:  
Vserossijskij nauchnyj tsentr po  
bezopasnosti biologicheski aktivnykh veshchestv

(54) DERIVATIVES OF 2-(3,4-DIHYDROXYPHENYL) ETHYLAMINE SHOWING IMMUNOTROPIC ACTIVITY AND CAPABILITY TO INHIBIT VIRUS REPLICATION

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE:  
product of the formula  
[2-R<sup>1</sup>O-3-R<sup>2</sup>O]Ph-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHR<sup>2</sup> where R<sup>1</sup>R<sup>2</sup> a  
group

-C(O)-Ph-NO<sub>2</sub> -C(O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> -C(O)-CH(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>  
-C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> -C(O)-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> -C(O)-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>  
-C(O)-CH<sub>2</sub>-Cl -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Cl -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-Cl

SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub> -S(O)-O-Ph-Cl; -C(O)-Ad, where  
Ad 1-adamantyl, or R<sup>1</sup> hydrogen and R<sup>2</sup> as  
indicated above. Reagent 1: dopamine  
hydrochloride. Reagent 2: chloroanhydride of  
corresponding acid. Reaction condition: in  
pyridine medium, at 5-10 C. Derivatives were  
in substituted amine chemistry. EFFECT:  
improved method of synthesis. 3 cl, 6 tbl

RU 2 039 733 C1

RU 2 039 733 C1



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 039 733** <sup>(13)</sup> **C1**

(51) МПК<sup>6</sup> **C 07 C 233/18, 233/70, 233/73, 311/17, A 61 K 31/15, 31/18**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 5057522/04, 04.08.1992

(46) Дата публикации: 20.07.1995

(56) Ссылки: 1. M. Negwer "Organic Chemical drugs and their Synonyms", N 4556, 1987.2. Патент США N 366859, кл. A 61K 27/00, 1972.3. Патент США N 3657452, кл. A 61K 27/00, 1972.4. Химфармжурнал N 4, 1980, с.115-121.

(71) Заявитель:

Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ

(72) Изобретатель: Скачилова С.Я.,

Азизов Р.Г., Зуева Э.Ф., Буров Ю.В., Меркулова Т.И.

(73) Патентообладатель:

Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 2-(3,4-ДИГИДРОКСИФЕНИЛ)-ЭТИЛАМИНА, ПРОЯВЛЯЮЩИЕ ИММУНОТРОПНУЮ АКТИВНОСТЬ И ОБЛАДАЮЩИЕ СПОСОБНОСТЬЮ ТОРМОЗИТЬ РЕПЛИКАЦИЮ ВИРУСА

(57) Реферат:

Использование: в химии замещенных аминов, в частности в качестве веществ, проявляющих иммуностропную активность.

Сущность изобретения: продукт ф-лы: [2-R<sup>1</sup>O-3-R<sup>2</sup>O]Ph-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHR<sup>2</sup> где

R<sup>1</sup>R<sup>2</sup> группа: -C(O)-Ph-NO<sub>2</sub>; -C(O)-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; -C(O)-CH(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>; -C(O)-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>;

-C(O)-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>; -C(O)-CH<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>;

-C(O)-CH<sub>2</sub>-Cl; -C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-Cl;

-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-Cl; SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>;

-S(O)-O-Ph-Cl; -C(O)-Ad, где Ad 1-адамантил, или R<sup>1</sup> водород, а R<sup>2</sup> указанные значения.

Реагент 1: гидрохлорид дофамина. Реагент 2: хлорангидрид соответствующей кислоты.

Условия реакции: в среде пиридина при 5-10 °С. 2 с.п. ф-лы, 6 табл.

RU 2 039 733 C1

RU 2 039 733 C1

Изобретение относится к новым химическим соединениям, конкретно к производным

2-(3,4-дигидроксифенил)этиламина, которые проявляют иммуностимулирующую активность и обладают способностью тормозить репликацию вируса.

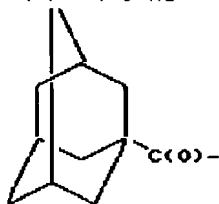
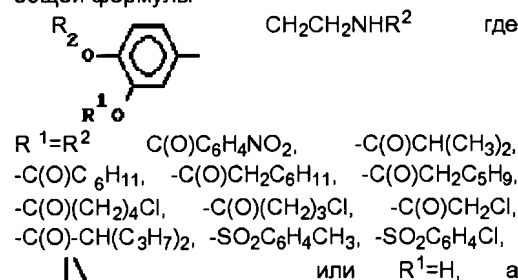
Известны структурные аналоги заявляемых соединений, обладающие другими видами активности. Так, препарат ибупрофен, обладающий спазмолитическими свойствами, применяется в качестве сердечно-сосудистого средства [1] а этиловый эфир

3,4-дикарбокси-β-фенетилкарбаминовой кислоты проявляет антидепрессивную [2] и антипаркинсоническую [3] активность. Иммуностимулирующая активность и способность тормозить репликацию вируса среди структурных аналогов заявляемых соединений неизвестны.

В настоящее время для лечения заболеваний, связанных с иммунными нарушениями, широко применяется препарат левамизол [4] недостатком которого является достаточно высокая токсичность (ЛД<sub>50</sub> составляет 50 мг/кг).

Целью изобретения являются производные 2-(3,4-дигидроксифенил)этиламина, проявляющие иммуностимулирующую активность, способность тормозить репликацию вируса и обладающие низкой токсичностью.

Поставленная цель достигается производными 2-(3,4-дигидроксифенил)этиламина общей формулы



R<sup>2</sup> принимает указанные значения.

Указанные соединения получают известным способом по методу Эйнгорна при взаимодействии гидрохлорида дофамина с хлорангидридами кислот в пиридине. Данные элементарного анализа, температуры плавления, выходы синтезированных соединений, параметры ИК-спектров представлены в табл.1.

**Пример 1.** Получение N-{2-[3,4-бис-(4-нитробензоилокси)фенил]этил}-4-нитробензамида (соединение 1).

В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником, загружают 3 г дофамина и 40 мл пиридина. Реакционную массу охлаждают в бане со льдом до температуры 5±2°C. Затем при перемешивании добавляют 9 г хлорангидрида 4-нитробензойной кислоты. Реакционную массу перемешивают при

5-10 °C в течение 2 ч. Отфильтровывают образовавшийся гидрохлорид пиридина, маточный раствор выливают в охлажденную воду (≈ 100 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2-3 ч, выпавший продукт кристаллизуют 20 ч. Осадок

N-{2-[3,4-бис-(4-нитробензоилокси)фенил]этил}-4-нитробензамида отфильтровывают, промывают подкисленной водой и спиртом, сушат на воздухе до постоянной массы. Получают 7,5 г белого с желтоватым оттенком кристаллического порошка. Т.пл. 205-208°C. Выход продукта составляет 79,1% на взятый в реакцию дофамина гидрохлорид. Очистку продукта осуществляют перекристаллизацией из диметилформамида или из ацетона. Структура соединения подтверждена элементным анализом, методами ИК- и ПМР-спектроскопии (см. табл.1).

Аналогично получены соединения 2-12.

**Пример 2.** Получение N-{2-[4-хлорбутилкарбокси]-3-оксифенил]этил}-4-хлорбутилкарбоксамид (соединение 13).

В трехгорлую колбу, снабженную мешалкой, капельной воронкой и обратным холодильником, загружают 3 г дофамина и 40 мл пиридина. Реакционную массу охлаждают до температуры 5±2°C. Затем при перемешивании добавляют 5,0 г хлорангидрида ω-хлорвалериановой кислоты. Реакционную массу перемешивают при 5-10 °C в течение 2 ч. Отфильтровывают гидрохлорид пиридина, маточный раствор выливают в охлажденную воду (≈ 100 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Воду декантируют, оставшийся маслянистый осадок сушат в вакууме на масляном насосе до постоянной массы. Продукт очищают на хроматографической колонке (d 2 см) с силикагелем. Элюент хлороформ. Контроль за составом фракции ведут методом ТСХ на пластинах Силуфол УФ-254. Объединяют фракции, имеющие одинаковый состав. Растворитель отгоняют. Получают 0,8 г соединения 7 в виде слегка желтоватого масла и 1,9 г соединения 13 в виде белого с кремоватым оттенком кристаллического порошка. Выход продуктов составляет 10,0 и 30,3% соответственно (см. табл.1).

Методом ПМР подтверждено строение вновь синтезированных триацильных (R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>= ацил; соед. 1-12) и диацильных (R<sub>1</sub>=H, R<sub>2</sub>=ацил; соед. 13 и 14) производных дофамина. Спектры ПМР сняты в DMSO-d<sub>6</sub> на спектрометре ЯМР "Tesla" BS-587A (80 МГц); внутренний стандарт ТМС; температура образца 303 К. В спектрах ПМР гидрохлорида дофамина регистрируются следующие сигналы поглощения: широкий сигнал поглощения интенсивностью в две протонные единицы при δ 8,82 м. д. принадлежащий протонам гидроксильных групп; широкий сигнал поглощения протонов при четвертичном атоме азота интенсивностью в три протонные единицы при δ 8,02 м.д. сигналы поглощения ароматических протонов: H-5, δ 6,69 м.д. I<sub>5,6</sub>=7,9 Гц; H-2, δ 6,63 м.д. I<sub>2,6</sub> 2,0 Гц; H-6, δ 6,47 м.д. I<sub>5,6</sub> 7,9 Гц.

В области δ 2,5-3,0 м.д. регистрируются

неразрешенный мультиплет сигналов поглощения четырех алифатических протонов. В качестве примера рассмотрим спектры производных дофамина и хлорвалериановой кислоты (соед. 7 и 13).

В спектрах ПМР всех ацильных производных дофамина сигналы поглощения алифатических протонов ацильной части молекулы представляют собой сложные неразрешенные мультиплеты в области  $\delta = 1,2-3,5$  м.д. перекрывающиеся также с сигналами поглощения растворителя ДМСО и сигналом поглощения  $H_2O$  (примесь в ДМСО). Поэтому, принимая во внимание данные спектра ПМР гидрохлорида дофамина, наиболее информативной областью спектров ПМР, полученных производных дофамина, представляется низкочастотная часть этих спектров. В низкочастотной части спектров триацильных производных зарегистрирован триплет сигнала поглощения амидного протона при  $\delta$  7,89 м.д. и  $|_{NHCH_2}$  5,4 Гц и неразрешенный мультиплет трех ароматических протонов при  $\delta$  7,00-7,25 м.д. Для этих спектров характерно отсутствие сигналов поглощения гидроксильных протонов. В низкочастотной части спектров ПМР диацильных производных дофамина зарегистрирован сигнал поглощения гидроксильного протона при  $\delta$  9,47 м.д. триплет сигнала поглощения амидного протона при  $\delta$  7,85 м.д. и  $|_{NHCH_2}$  5,5 Гц, а также сигналы поглощения ароматических протонов:

H-5,  $\delta$  6,88 м.д.  $|_{5,6}$  8,1 Гц;

H-2,  $\delta$  6,78 м.д.  $|_{2,6}$  1,8 Гц;

H-6,  $\delta$  6,60 м.д.  $|_{6,2}$  1,8 Гц,  $|_{5,6}$  8,1 Гц.

Таким образом, методом ПМР подтверждено наличие в молекуле производных дофамина трех и двух ацилов соответственно.

Наличие в спектре ПМР диацильного производного дофамина сигнала поглощения протона одной из гидроксильных групп позволяет установить с помощью специальных методик ПМР-спектроскопии положение свободной гидроксильной группы в ароматическом кольце молекулы.

При подавлении спин-спинового взаимодействия  $\beta$ -метиленовых протонов молекулы дофамина с протонами ароматического кольца на частоте поглощения  $\beta$ -метиленовых протонов наблюдается сужение сигналов поглощения протонов H-2 и H-6. Положение гидроксильной группы диацильного производного установлено на основании изменения интенсивности сигналов поглощения ароматических протонов при применении гомоядерного эффекта Оверхаузера (ЯЭО). В экспериментах по ЯЭО при насыщении сигнала протона гидроксильной группы обнаружено заметное возрастание интенсивности сигнала поглощения протона H-2. Это свидетельствует о пространственной близости последнего к гидроксильной группе диацильного производного, однозначно доказывающее, что гидроксильная группа находится в м-положении к группировке  $-CH_2CH_2NHR^2$ .

Иммунотропную активность оценивали по способности препаратов изменять:

образование антител к тест-антигенам

(эритроциты барана);

реакцию гиперчувствительности

замедленного типа;

реакцию "трансплантат против хозяина";

фагоцитарную активность нейтрофилов;

пролиферацию клеток костного мозга;

резистентность экспериментальных

животных к инфекции,

В экспериментах использовались самцы мышей гибридов (CBAx57B1)F1, и нелинейных мышей массой 20-25 г. Животные содержались при температуре 20-21°C при 12 ч режиме освещения, доступ к корму ad libitum.

Исследуемые препараты вводили внутривентриально или подкожно в виде суспензии в 0,1 мл физиологического раствора, содержащего 0,1% Твин 80 (в отдельных экспериментах использовали 0,17% Твин 80). Контрольным животным вводили равный объем физиологического раствора, содержащего Твин 80. Инъекции проводили по схеме 0,1, 2 и -1, 0,1, где 0 день иммунизации. Для индукции антителообразования мышей

иммунизировали эритроцитами барана в дозе 10<sup>7</sup> клеток на мышь. Через 6 сут иммунизации мышей забивали и определяли титры гемагглютининов и гемолитическую активность сыворотки

спектрофотометрическим методом (А. А. Буркин, А.С.Лосев Хим. фарм. журнал. 1976, N 11, с. 41-45) в микромодификации. При использовании реакции

гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) мышей сенсibilизировали внутривентриально клетками Staphylococcus albumen в дозе 5·10<sup>6</sup> клеток на мышь. Через 5 сут в подушечку задней лапы вводили разрешающую дозу клеток Staphylococcus albumen 10<sup>7</sup> клеток в 0,05 мл, через 24 ч измеряли разницу в массах контрольной и воспаленной лапы.

В отдельных экспериментах в качестве тест-антигена использовали эритроциты барана, сенсibilизирующая доза 3·10<sup>7</sup>, разрешающая доза 10<sup>8</sup> клеток.

При определении влияния исследуемых соединений на фагоцитарную активность нейтрофилов через 24 ч после внутривентриальной инъекции препаратов отбирали кровь в раствор гепарина (конечная концентрация 10 ед/мл). Затем 0,1 мл крови смешивали с 0,05 мл суспензии клеток Staphylococcus albumen, инкубировали 30 мин при 37°C, лизировали эритроциты с помощью 0,83%  $NH_4Cl$ , делали мазки и фиксировали спиртом. После окрашивания по Рамоновскому-Гимзе подсчитывали число фагоцитирующих клеток из 200 нейтрофилов (активность фагоцитоза) и среднее число микробных клеток, поглощенных одним нейтрофилом (фагоцитирующий индекс). При оценке активности нейтрофилов по продукции супероксидного радикала кровь, полученную в указанных условиях, смешивали в соотношении 1:1 с 0,2%-ным раствором нитросинего тетразолия (НСТ), инкубировали 30 мин при 37°C и делали мазки. Мазки окрашивали сафранином и подсчитывали число нейтрофилов, содержащих гранулы восстановленного нитротетразолия из 200 клеток.

При исследовании влияния на

пролиферацию клеток костного мозга мышей забивали цервикальной дислокацией через 24 ч после однократного внутривбрюшинного введения препаратов. Затем в стерильных условиях извлекали большие берцовые кости, из которых с помощью среды 199 вымывали клетки костного мозга. После центрифугирования и промывки клетки культивировали в 96-луночных планшетах для иммунологических реакций в течение 16 ч при 37°C во влажной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub>. В инкубационную среду добавляли 10% эмбриональный телячий сыворотки и <sup>3</sup>H-тимидин (1 мкм на лунку). По истечении времени инкубирования клетки переносили на бумажные фильтры FN-8. Фильтры высушивали, отмывали 2 раза по 5 мин физиологическим раствором, затем 5% ТХУ 24 при 4°C и еще 2 раза по 5 мин 5% ТХУ. После засушивания просчитывали радиоактивность проб в сцинтилляторе ЖС-8 на счетчике.

Реакцию "трансплантат против хозяина" определяли в подколенных лимфатических узлах при локальном введении полуаллогенных клеток. Мышам, гибридам (CBAxCS7B1)F<sub>1</sub>, в подушку задней лапы вводили 2 · 10<sup>7</sup> клеток, выделенных из лимфатических узлов (паховых, подколенных, подмышечных, шейных) родительского генотипа линии CBA. В контрлатеральную лапу вводили такое же количество сингенных клеток из лимфатических узлов. Животным опытной группы в течение трех дней вводили исследуемые вещества, начиная за 24 ч до переноса лимфоцитов. На восьмые сутки мышей забивали цервикальной дислокацией, извлекали подколенные лимфатические узлы в раствор Хенкса и определяли их массу.

Реакцию оценивали по индексу реакции -ИР:

$$\text{ИР} = \frac{\text{масса подколенного узла опытной лапы}}{\text{масса подколенного узла контрольной лапы}}$$

При изучении влияния препарата на резистентность мышей к инфекции использовали суточную культуру *Salmonella enteritidis*. Животных заражали подкожной инъекцией 5 · 10<sup>8</sup> клеток на мыш. Исследуемые препараты вводили в течение 4 дней, начиная за сутки до заражения. Эффект препарата оценивали по средней продолжительности жизни животных в группе. При определении острой токсичности подсчитывали количество погибших мышей после однократной внутривбрюшинной инъекции суспензии исследуемых веществ. В качестве вещества сравнения был выбран хорошо известный иммуномодулятор левамизол. Необходимо отметить, что данные о его фармакологической активности противоречивы, в зависимости от иммунного статуса, дозы и схемы введения левамизол стимулирует или угнетает иммунитет (B. Renoux, Drugs, 1980 1980, т.19, с. 89-99).

Однако сочли возможным использовать его в качестве вещества сравнения, так как иммуномодуляторы, близкие по структуре и типу действия, отсутствуют и, кроме того, это наиболее изученный препарат. В связи с тем, что левамизол не влиял на пролиферацию клеток костного мозга, в этом эксперименте в качестве вещества сравнения использовали известный препарат

метилурацилстимулятор лейкопоза. При изучении влияния препаратов на резистентность мышей к инфекциям для сравнения использовали препарат "Бронхомунал" (ЛЕК, Югославия), применяемый для лечения бронхолегочных инфекций.

Результаты исследований иммуностропной активности заявляемых соединений представлены в табл.2-5.

Установлено, что производные 2-(3,4-диоксифенил)этиламина способны изменять активность иммунной системы (табл.2, 3). Выраженность и направленность эффекта зависят от заместителя. Большинство из испытанных веществ стимулировало иммунологические реакции, вместе с тем соединение 14 угнетало клеточный иммунитет. Из исследованных соединений наибольшая иммуностимулирующая активность наблюдалась у соединений 1 и 2. Оба вещества выражено стимулируют образование антител к тест-антигену (табл.2), а препарат 1 в некоторой степени реакцию ГЗТ (табл.2). Кроме того, эти вещества нормализуют сниженную реакцию "трансплантат против хозяина" и пролиферацию клеток костного мозга (табл.4,5).

Исследование новых производных 2-(3,4-дигидроксифенил)этиламина на способность тормозить репликацию вируса проводили следующим образом.

CEM-SS клетки выращены в среде RPMI 1640, содержащей 10% инактивированной сыворотки плода коровы, 2 мкМ глутамина и 50 мкг/мл гентамицина. Изолят ВИЧ-1 BRU был размножен путем инфицирования клеток CEM-SS. Начиная с 3 дня инфицирования среду собирали ежедневно и фильтровали на клетках CEM-SS. Штаммы вируса по порциям хранили при температуре -80°C. Размножение ВИЧ-1 BRU в клетках CEM-SS измеряли путем подсчета синцидий, продуцированных в течение 4 дней после инфицирования. Клетки CEM-SS были инфицированы 100-200 синцидий образующих единиц ВИЧ на 400.000 клеток. После 30-минутной абсорбции отделяли остаточный свободный вирус. Инфицированные клетки ресуспендировали в среде RPMI, содержащей 10% сыворотки плода коровы, и вносили по 0,9 мл (400.000 клеток) в лунки 24-луночных планшетов. Затем добавляли по 0,1 мл различных растворов противовирусных препаратов и культивировали при 37°C. Через 4 сут проводили подсчет синцидий методом световой микроскопии. Ингибирование размножения вируса было подтверждено посредством сравнения активности обратной транскриптазы, связанной с частицей вируса, выделенной через 4 дня после инфицирования в присутствии или отсутствии препарата. Цитотоксичность определялась измерением уменьшения жизнеспособности неинфицированных клеток в присутствии препарата с помощью метода восстановления МТТ.

При испытаниях противовирусной активности использовали серии возрастающих концентраций препаратов. Приведенная в табл.6 величина соответствует максимальной концентрации

исследуемого вещества, используемой в эксперименте. Активность препарата выражалась как минимальная концентрация, вызывающая торможение репликации вируса. В качестве вещества сравнения использовали азидотимидин.

Как видно из данных табл.6, азидотимидин подавляет репликацию вирусов в концентрации 0,01 мкМ, тогда как соединение 2 в концентрации 0,1 мкМ. Однако азидотимидин значительно токсичнее: в концентрации 0,1 мкМ наблюдается гибель 20% клеток, а соединение 2 даже в концентрации 10 мкМ не проявляет токсичности. Поэтому, учитывая оба эти фактора (активность и токсичность), следует считать эффекты заявляемого соединения 2 и азидотимидина сравнимыми. Исследования производных

2-(3,4-дигидроксифенил)этиламина на анти-ВИЧ-1 анализ свидетельствуют о том, что соединение 2 способно тормозить репликацию вируса.

В результате приведенных исследований установлено, что производные 2-(3,4-дигидроксифенил)этиламина значительно менее токсичны, чем препарат левамизол. По иммуномодулирующей активности они не уступают препаратам сравнения, а по некоторым показателям превосходят их. Спектр иммунотропной активности этих соединений отличается от спектра активности левамизола. Левамизол, как известно, в основном активирует клеточные реакции, тогда как, например, соединения 1 и 2 более выражено стимулируют гуморальные реакции.

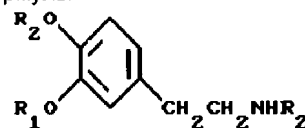
Указанные обстоятельства позволяют рекомендовать производные

2-(3,4-дигидроксифенил)этиламина в качестве потенциальных иммуностимулирующих лекарственных средств для терапии заболеваний, связанных с нарушением функции иммунной системы, а также в качестве средств для снижения побочных иммуносупрессивных влияний других лекарственных препаратов, например цитостатиков, и в качестве противовирусных средств.

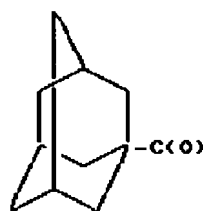
### Формула изобретения:

1. Производные

2-(3,4-дигидроксифенил)-этиламина общей формулы



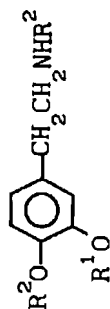
где  $R_1$   $R_2$  (C(O) C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>, C(O)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)CH/(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>)<sub>2</sub>, C(O)C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, C(O)CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, C(O)CH<sub>2</sub>C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>, C(O)CH<sub>2</sub>Cl, C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> Cl, C(O) (CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>Cl, SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl,



или  $R_1$  H, а  $R_2$  имеет указанные значения, проявляющие иммунотропную активность.

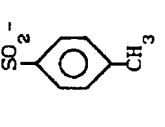
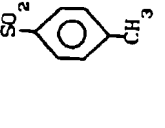
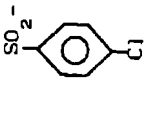
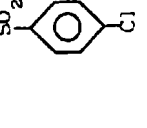
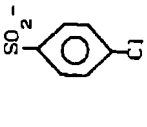
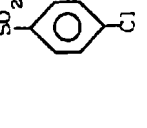

2. N-{ [3,4-Бис(изобутирилокси)фенил]этил} изобутириламид, обладающий способностью тормозить репликацию вируса.

Таблица 1



№ п/п	Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Брутто-формула	Т. пл., °С
1	N-{2-/3,4-бис-(4-нитробензоил-окси)фенил/этил}-4-нитробензамид			C <sub>29</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>11</sub>	206-207
2	N-{2-/3,4-бис-(изобутирилокси)-фенил/-этил}изобутириламид			C <sub>20</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>5</sub>	106,5-108,0
3	N-{2-/3,4-бис-(циклогексанкарбокси)фенил/этил}циклогексанкарбоксамид			C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> NO <sub>5</sub>	102-105
4	N-{2-/3,4-бис-(циклогексиллацетокси)фенил/этил}циклогексиллацетамид			C <sub>32</sub> H <sub>47</sub> NO <sub>5</sub>	79-81
5	N-{2-/3,4-бис-(адамантанкарбокси)фенил}этил}адамантанкарбоксамид			C <sub>41</sub> H <sub>53</sub> NO <sub>5</sub>	209-211
6	N-{2-/3,4-бис-(циклопентилацетокси)фенил/этил}циклопентилацетамид			C <sub>29</sub> H <sub>41</sub> NO <sub>5</sub>	59-61
7	N-{2-/3,4-бис-(4-хлорбутилкарбокси)фенил}этил}-4-хлорбутилкарбоксамид			C <sub>23</sub> H <sub>32</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>5</sub>	—

Продолжение табл. 1

№ п/п	Соединение	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Брутто-формула	T. пл., °C
8	N-(2-[3,4-бис-(4-метилфенилсульфокси)фенил]этил)-4-метилфенилсульфамид			C <sub>29</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>8</sub> S <sub>3</sub>	110-112
9	N-(2-[3,4-бис-(4-хлорбутирилокси)фенил]этил)-4-хлорбутирамид			C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>5</sub>	53,5-55,0
10	N-(2-[3,4-бис-(4-хлорфенилсульфонил)окси]фенил]этил)-4-хлорфенилсульфамид			C <sub>26</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>3</sub> S <sub>3</sub> NO <sub>8</sub>	136,0-136,5
11	N-(2-[3,4-бис-(2-пропилпентаноилокси)фенил]этил)-2-пропилпентанамид	(C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> CHCO	(C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> CHCO	C <sub>32</sub> H <sub>53</sub> NO <sub>5</sub>	44,0-44,5
12	N-(2-[3,4-бис-(хлорацетокси)фенил]этил)хлорацетамид	ClCH <sub>2</sub> CO	ClCH <sub>2</sub> CO	C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>3</sub> NO <sub>5</sub>	103,5-105,5
13	N-(2-[4-(4-хлорбутилкарбоксокси)-3-оксифенил]этил)-4-хлорбутилкарбоксамид	H	Cl(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CO	C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>4</sub>	65-70
14	N-(2-[4-(циклопентилацетокси)-3-оксифенил]этил)циклопентилацетамид	H		C <sub>22</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>4</sub>	—



10 3326302 RU

Продолжение табл. 1

№№ п/п	Элементный анализ					ИК-спектры				Выход на дофамин, %
	C	H	N	S	Cl	N-H амиды	C=O амид I	C-N N-H амид II	C=O эфир	
Вычислено Найдено										
1	58.0 58,16	3.36 3,32	9.33 9,09	-	-	3280	1640	1520	1740	79,1
2	66.09 65,94	8.04 8,07	3.85 3,70	-	-	3340	1640	1540	1750	83,6
3	72.00 71,90	8.56 8,70	2.90 2,96	-	-	3330	1640	1550	1760	85,5
4	73.09 72,91	9.03 8,88	2.66 2,60	-	-	3320	1640	1540	1760	80,0
5	76.96 76,20	8.35 8,63	2.19 2,40	-	-	3440	1630	1540	1740	73,0
6	72.00 72,20	8.56 8,10	2.90 2,92	-	-	3340	1640	1540	1750	62,0
7	54.28 54,06	6.34 6,04	2.75 2,70	20.90 20,97	-	3300	1640	1540	1760	68,0

RU 2039733 C1

10 3326302 RU

Продолжение табл. 1

№№ п/п	Элементный анализ					ИК-спектры				Выход на дофамин, %
	C	H	N	Cl	S	N-H амиды	C=O амид I	C-N N-H амид II	C=O эфир	
Вычислено Найдено										
8	56,57	4,75	2,27	-	15,62		-SO <sub>2</sub> -O-R	1375		61,8
	56,61	4,76	2,20	15,50	1180					
9	51,46	5,61	3,00	22,79	-	3320	1630	1540	1750	45,7
	51,63	5,64	3,05	22,79	810					
10	46,13	2,98	2,07	15,71	14,21		-SO <sub>2</sub> -O-R	1380		55,4
	46,06	2,96	1,91	15,67	14,35					
11	72,31	10,01	2,64	-	-	3250	1620	1540	1750	65,7
	72,43	10,17	2,77	-	820					
12	43,95	3,69	3,66	27,80	-	3320	1640	1550	1780	63,0
	43,75	3,72	3,80	27,48	1160					
13	55,39	6,45	3,59	18,17	-	3380	1620	1560	1745	30,3
	70,45	8,36	3,75	-	1560					
14						3370	1640	1560	1745	40,1

RU 2039733 C1

Таблица 2

Сводная таблица результатов иммуностропной активности производных  
2-(3,4-дигидроксифенил)этиламина (% к контролю)

Соединение	Токсичность, мг/кг	Доза, мг/кг	Гуморальный иммунитет (образование антител)	Клеточный иммунитет (реакция ГЗТ)	Фагоцитоз (активность, нейтрофилов)
1	более 1000	10,0 100,0	189 709	107 120	110 118
2	более 1000	10,0 100,0	211 453	100 95	119 119
3	более 1000	5,0 50,0	164 162	128 83	82 83
4	более 1000	5,0 50,0	532 129	95 101	93 89
5	более 1000	1,0 10,0 100,0	— — 98	— 78 102	138 — 97
6	833	1,0 10,0 100,0	— 71 88	— 104 105	101 — 104
7	более 1000	1,0 10,0 100,0	— 145 50	— 109 96	117 — 100
8	более 1000	5,0 10,0 50,0 100,0	— 137 — 126	132 — 123 —	117 — 105 —
9	более 1000	5,0 50,0	357 135	115 106	114 97
10	более 1000	5,0 10,0 50,0 100,0	66 — 74 —	— 98 — 87	— 140 — 132
11		10,0 100,0	83 147	79 92	87 116
12		10,0 100,0	121 98	98 112	91 123
13	более 1000	5,0	89	—	100
14	более 1000 50	50,0 50,0	183 —	— 43 40	110 93 110
15 (Лева-мизол)		5,0	136	138	150

Таблица 3

Влияние соединений 1 и 2 на продолжительность жизни мышей, инфицированных *Salmonella enteritidis*

Соединение	Доза, мг/кг	Средняя продолжительность жизни, сут	% к контролю
Контроль, физраствор	—	5,9±0,3	100
Контроль, 0,1 % Твин 80	—	7,3±1,3	100

Соединение	Доза, мг/кг	Средняя продолжительность жизни, сут	% к контролю
1	50,0	9,6±2,0	131,5
Бронхомунал	3,5	6,7±0,5	114 (по отношению к п.1)
(ЛЕК Югославия)			
Контроль, физраствор	—	5,8±0,5	—
Контроль, 0,1 % Твин 80	—	4,9±0,2	100
2	10,0	5,4±0,4	110
Левамизол	2,5	4,6±0,7	94

Таблица 4

Влияние исследуемых веществ на реакцию  
"трансплантат против хозяина"

Соединение	Доза, мг/кг	Индекс реакции	% к контролю
Контроль, физраствор	—	5,64±0,61	—
Контроль, 0,1 % Твин 80	—	4,83±0,57	100
1	10,0	5,19±0,63	107
1	100,0	6,67±0,615*	138
2	10,0	6,42±0,55*	138
2	100,0	5,74±0,195	119
Левамизол	2,5	5,66±0,91	117

Примечание. В каждой группе по 8 мышей

Таблица 5

Влияние соединений 1 и 2 на пролиферацию клеток  
костного мозга мышей

Соединение	Доза, мг/кг	Радиоактивность, число импульсов в минуту	% к контролю
Контроль, физраствор	—	29470+3270	—
Контроль, 0,1 % Твин 80	—	20449+1057	100
1	10,0	31652+1893**	155
1	100,0	30198+4451*	148
2	10,0	26977+4627	132
2	100,0	30222+3269*	148
Метилурацил	100,0	30217+5477	148

Таблица 6

Соединение	Максимальная концентрация, мкМ	Активность, мкМ (%)	Токсичность, мкМ (%)
Азидотимидин	1	0,01 (80)	1 (20)
2	10	0,1 (40)	10 (0)